

同系腫瘍細胞に対するリンパ球混合培養応答の性状解析-インターロイキン3の産生誘導-

著者	五十嵐 稔
号	11
学位授与番号	歯博第44号
URL	http://hdl.handle.net/10097/36081

氏名（本籍）	い がらし 五十嵐	みのる 稔
学位の種類	歯	学 博 士
学位記番号	歯 博 第 4 4 号	
学位授与年月日	昭和 6 1 年 3 月 2 5 日	
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当	
研究科，専攻	東北大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯学臨床系	
学位論文題目	同系腫瘍細胞に対するリンパ球混合培養応答の 性状解析—インターロイキン 3 の産生誘導—	

(主査)

論文審査委員	教授 林 進 武	教授 熊 谷 勝 男
		教授 手 島 貞 一

論 文 内 容 要 旨

生体に異種、同種の腫瘍細胞を移植すると生体はその異種、同種抗原を認識し、移植腫瘍細胞を排除する。その際にはキラーT細胞や遅延型T細胞による細胞性免疫機構が大きな役割を果たす。一方、自然発生した自己腫瘍細胞もしくは同系の動物由来の腫瘍細胞においては特異的あるいは腫瘍細胞に関連した抗原の存在が想定されてはいるが、多くの腫瘍細胞において自己もしくは同系の生体によって“特異的”に認識されるような抗原の検索は困難であり、腫瘍特異的キラーT細胞などの誘導は通常おこりにくいとされている。しかし近年、抗原に対する特異免疫は本来自己の抗原に向けられた応答性に立脚しており、自己認識を基本として非自己を認識するものであるという概念が生まれるに至り、明確な抗原性をもたない自己、同系腫瘍細胞に対しても生体は種々の応答をしていると考えられる。その機構の解明は、生体の腫瘍細胞に対する防御機構の本質を明らかにするうえで重要な研究課題と思われる。本論文では、生体宿主の同系腫瘍細胞に対する応答機構を明らかにすべくそのモデルとしてFCSなどの異種タンパクが存在しない条件下でC3H/Heマウス脾細胞を同系可移植腫瘍細胞で刺激する同系腫瘍リンパ球混合培養の系を用い、主としてそこで産生される液性因子に関して検討した。脾細胞は主要組織適合抗原I型を発現している同系腫瘍細胞に対して増殖応答を示したが、I、II型ともに陰性の同系腫瘍細胞に対しては応答を示さなかった。次に増殖応答を示した脾細胞の培養上清について検索するとIL-3依存性増殖細胞株であるFD-CP2を増殖させる活性すなわちIL-3活性が検出された。しかしながら同種リンパ球混合培養上清中には検出されるIL-2、IFN活性は培養全期間を通して検出されなかった。この培養上清をFPLC-Mono Qカラムにて分離精製を行ったがこれによって既知のIL-3溶出パターンと同じ結果を得、IL-2、IFN活性は同様に認められなかった。このような培養中に誘導されてくる細胞の性状を解析するために、これらの細胞傷害活性を測定するとIL-2、IFNに依存して活性が維持、強化される刺激細胞に対するキラー活性及びNK活性は全く認められずIL-3により活性が維持、増強されるNC活性が認められた。これらの同系腫瘍リンパ球混合培養上清中にはIL-3は産生されるがIL-2、IFNは産生されないという結果は、従来数多く報告されている同種リンパ球混合培養から得られる結果と異なったものである。以上のように同系腫瘍リンパ球混合培養系で認められた液性因子ならびに傷害性細胞の抗腫瘍効果に果たす役割については現在のところ不明ではあるが、今後、抗腫瘍免疫に関する研究においては、同種、異種の細胞のような外来抗原に関する免疫応答とは違った視点からの研究を進めることが重要であることが示唆された。

審 査 結 果 要 旨

今日までの多くの研究にも拘わらず、癌細胞に対して生体はどのような免疫応答を示しているかは十分明らかになっていない。一方、異種抗原に対する生体の免疫応答の誘導はリンパ球やマクロファージの産生する種々の液性因子（リンホカイン）によって営まれていることが明らかになっている。本論文は癌細胞に対する宿主免疫応答の解明を目的として、マウスリンパ球が同系腫瘍細胞との混合培養（syngeneic mixed lymphocyte tumor cell culture, SMLTC）で産生するリンホカインの特性を明らかにしたものである。実験動物はC3H/Heマウスを用い、その脾細胞をいくつかの同系腫瘍細胞と混合培養したが、著者は脾細胞が異種抗原によって刺激を受けることを極力さける目的で、細胞の分離や培養過程に旧来用いられていた子ウシ血清を用いず、終始C3H/Heマウス新鮮血清を用いた。このような条件下で脾細胞の腫瘍細胞に対する応答性とその際培養上清中に産生されるリンホカインを追求して以下のような結果を得た。

①脾細胞は主要組織適合I型抗原（MHC-I）を発現している3種の同系腫瘍細胞（X5563, MH134, MM48）に対して増殖応答を示したが、同抗原を発現していないMM46細胞には増殖反応を示さなかった。②増殖応答を示した脾細胞の培養上清中にはインターロイキン3（IL-3）依存性細胞株の増殖を刺激する活性が検出された。この活性は高速液体クロマトグラフィー等による分離精製の結果、IL-3と同定された。③一方、異種抗原や同種抗原に対する免疫応答で産生されるインターロイキン2（IL-2）及びインターフェロン（IFN）活性は培養全期間を通じて全く検出されなかった。④IL-3の産生に伴い培養脾細胞中にIL-3依存性の細胞の増殖がおり、Natural cytotoxic細胞様の活性を示したが、その細胞は用いた腫瘍細胞には全く傷害活性を示さなかった。また、異種抗原に対する免疫応答でIL-2やIFNに依存性に誘導されるNatural killer活性やキラーT細胞活性は認められなかった。このことは、同系マウスはこれらの腫瘍細胞を排除できないことの理由を示すものである。

以上の結果は、生体細胞はMHC-Iを発現している同系腫瘍細胞と反応してIL-3を産生するが、外来性の抗原刺激によって産生するIL-2やIFNの産生、それに伴う癌細胞傷害性キラー細胞の誘導は認められないという新しい事実を示すものである。換言すれば、自己の癌細胞に対する免疫応答は非自己の細胞に対する免疫応答と質的に全く異なる応答であることを示唆するものである。

以上、本研究は生体宿主の同系腫瘍細胞に対する免疫応答をリンホカインの面より解明したものであり、腫瘍免疫の研究に極めて重要な新しい研究分野を開いたものと考えられる。よって、本論文は十分学位授与に値するものと認める。